

University of Groningen

## Behavioural en chronobiological consequences of social stress in rats

Meerlo, Peter

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1997

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Meerlo, P. (1997). *Behavioural en chronobiological consequences of social stress in rats*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

veelal met vluchten, immobiliteit en uiteindelijk submissief gedrag. Na het conflict werden de dieren teruggeplaatst in hun eigen thuishoek en werden gedurende de daarop volgende weken de gedragsmatige en fysiologische gevolgen van de sociale stressor gemeten.

Hoofdstuk 2 beschrijft een studie naar de lange-termijn gevolgen van een eenmalig conflictverlies op gedrag. De ratten werden gedurende de dagen en weken na het conflict onderworpen aan een zogenaamde *open field test*, een 5 minuten durende test waarin de locomotie en exploratie in een voor het dier onbekende omgeving worden geregistreerd. Het conflictverlies leidde tot een sterke onderdrukking van de activiteit die pas na twee weken genormaliseerd was. Een verminderde activiteit in een dergelijke test wordt wel beschouwd als een indicatie van een depressie-achtige toestand. Om de relatie tussen de sociale stress-geïnduceerde gedragsveranderingen en humane depressie te onderzoeken werden de ratten 2 dagen na het conflict onderworpen aan een 12 uur durende slaapdeprivatie, een manipulatie die bij menselijk depressieve patiënten vaak leidt tot een verbetering van de stemming. Bij de ratten bleek de aktivitetsonderdrukking na een conflictverlies te kunnen worden genormaliseerd met slaap deprivatie. Er bestaat dus overeenkomst tussen de stress-geïnduceerde gedragsveranderingen bij ratten en depressie bij de mens.

In hoofdstuk 3 wordt een drietal experimenten beschreven die dieper ingaan op de gedragsmatige effecten van sociaal conflictverlies. Bovendien worden in deze experimenten de effecten van een eenmalig conflict vergeleken met die van herhaald conflictverlies. De reeds beschreven onderdrukking van exploratief gedrag in een voor het dier nieuwe omgeving werd bevestigd. Daarnaast bleek conflictverlies te leiden tot een onderdrukking van de sociale activiteit. Een conflict met een dominante en agressieve soortgenoot leidde in latere ontmoetingen met onbekende en niet-agressieve soortgenoten tot een verminderd sociaal contact. Ook was gedurende een aantal dagen na het conflictverlies de voedselopname onderdrukt, hetgeen resulteerde in een afname van het lichaamsgewicht. Het herhaalde conflictverlies leidde niet altijd tot een versterking van de effecten. Weliswaar nam de voedselopname en het lichaamsgewicht verder af na een tweede conflict, de onderdrukking van *open field* exploratie en sociale activiteit werd na herhaald verlies niet sterker. Blijkbaar zijn niet alle facetten van gedrag in gelijke mate gevoelig voor verstoring door stress en herhaalde stress.

Hoofdstuk 4 behandelt de effecten van sociale stress op slaap. De functie van slaap is weliswaar nog grotendeels onbekend, wel is duidelijk dat het essentieel is voor een normaal functioneren en een goede gezondheid. Een verstoorde regulatie van de slaap, al dan niet direct veroorzaakt door verstoringen van de inwendige klok, zou een verklaring kunnen zijn voor de gestoorde stemming bij humane depressie als ook voor de gedragsveranderingen na conflictverlies bij ratten. Registratie van de slaap aan de hand van de hersenactiviteit of electroencephalogram (EEG) gaven een dramatisch acuut effect te zien. Gedurende enkele uren na het conflict werd het slaap-EEG gekenmerkt door een sterke toename in de hoeveelheid langzame golven. Deze zogenaamde *slow-wave activity* is een indicatie voor de intensiteit van de slaap. De resultaten suggereren dus dat ratten na een sociaal conflict erg diep slapen. De stressvolle gebeurtenis lijkt te leiden tot een sterk verhoogde behoefte aan slaap. Het uur in de kooi van de agressieve en bedreigende soortgenoot had een effect dat overeenkomt met 6 tot 12 uur wakker

veelal met vluchten, immobiliteit en uiteindelijk submissief gedrag. Na het conflict werden de dieren teruggeplaatst in hun eigen thuishooi en werden gedurende de daarop volgende weken de gedragsmatige en fysiologische gevolgen van de sociale stressor gemeten.

Hoofdstuk 2 beschrijft een studie naar de lange-termijn gevolgen van een eenmalig conflictverlies op gedrag. De ratten werden gedurende de dagen en weken na het conflict onderworpen aan een zogenaamde *open field test*, een 5 minuten durende test waarin de locomotie en exploratie in een voor het dier onbekende omgeving worden geregistreerd. Het conflictverlies leidde tot een sterke onderdrukking van de activiteit die pas na twee weken genormaliseerd was. Een verminderde activiteit in een dergelijke test wordt wel beschouwd als een indicatie van een depressie-achtige toestand. Om de relatie tussen de sociale stress-geïnduceerde gedragsveranderingen en humane depressie te onderzoeken werden de ratten 2 dagen na het conflict onderworpen aan een 12 uur durende slaapdeprivatie, een manipulatie die bij menselijk depressieve patiënten vaak leidt tot een verbetering van de stemming. Bij de ratten bleek de aktiviteitsonderdrukking na een conflictverlies te kunnen worden genormaliseerd met slaap deprivatie. Er bestaat dus overeenkomst tussen de stress-geïnduceerde gedragsveranderingen bij ratten en depressie bij de mens.

In hoofdstuk 3 wordt een drietal experimenten beschreven die dieper ingaan op de gedragsmatige effecten van sociaal conflictverlies. Bovendien worden in deze experimenten de effecten van een eenmalig conflict vergeleken met die van herhaald conflictverlies. De reeds beschreven onderdrukking van exploratief gedrag in een voor het dier nieuwe omgeving werd bevestigd. Daarnaast bleek conflictverlies te leiden tot een onderdrukking van de sociale activiteit. Een conflict met een dominante en agressieve soortgenoot leidde in latere ontmoetingen met onbekende en niet-agressieve soortgenoten tot een verminderd sociaal contact. Ook was gedurende een aantal dagen na het conflictverlies de voedselopname onderdrukt, hetgeen resulteerde in een afname van het lichaamsgewichts. Het herhaalde conflictverlies leidde niet altijd tot een versterking van de effecten. Weliswaar nam de voedselopname en het lichaamsgewicht verder af na een tweede conflict, de onderdrukking van *open field* exploratie en sociale activiteit werd na herhaald verlies niet sterker. Blijkbaar zijn niet alle facetten van gedrag in gelijke mate gevoelig voor verstoring door stress en herhaalde stress.

Hoofdstuk 4 behandelt de effecten van sociale stress op slaap. De functie van slaap is weliswaar nog grotendeels onbekend, wel is duidelijk dat het essentieel is voor een normaal functioneren en een goede gezondheid. Een verstoorde regulatie van de slaap, al dan niet direct veroorzaakt door verstoringen van de inwendige klok, zou een verklaring kunnen zijn voor de gestoorde stemming bij humane depressie als ook voor de gedragsveranderingen na conflictverlies bij ratten. Registratie van de slaap aan de hand van de hersenactiviteit of electroencephalogram (EEG) gaven een dramatisch acuut effect te zien. Gedurende enkele uren na het conflict werd het slaap-EEG gekenmerkt door een sterke toename in de hoeveelheid langzame golven. Deze zogenaamde *slow-wave activity* is een indicatie voor de intensiteit van de slaap. De resultaten suggereren dus dat ratten na een sociaal conflict erg diep slapen. De stressvolle gebeurtenis lijkt te leiden tot een sterk verhoogde behoefte aan slaap. Het uur in de kooi van de agressieve en bedreigende soortgenoot had een effect dat overeenkomt met 6 tot 12 uur wakker

zijn onder niet-stressvolle omstandigheden. Deze bevinding heeft de belangrijke implicatie dat slaapintensiteit niet alleen afhangt van de duur van de voorafgaande wakkerperiode maar ook de aard van het wakker zijn. Alhoewel dit idee door velen vanzelfsprekend wordt gevonden bestond er tot nog toe nauwelijks evidentie voor. Afgezien van het sterke acute effect, leidde het conflict niet tot aanhoudende verstoringen van het slaap-waak ritme. Metingen gedurende de dagen na het conflictverlies gaven geen dramatische veranderingen van het slaap-waak patroon te zien. De hoeveelheid slaap werd nauwelijks beïnvloed. De veranderingen in fysiologie en gedrag in de dagen en weken na het verlies lijken dus niet direct te kunnen worden toegeschreven aan ernstige verstoring van de slaap.

In hoofdstuk 5 worden de effecten van sociaal conflictverlies op dagelijkse temperatuurritmiek en activiteit beschreven. Met het oog op een mogelijke relatie tussen circadiane ritmiek en stress-gerelateerde pathologieën als depressie, werd onderzocht of de sociaal verlies-geïnduceerde veranderingen in gedrag bij ratten vergezeld gaan van verstoringen in ritmiek. Telemetrische registraties lieten zien dat gedurende de week na het conflictverlies de amplitude van het temperatuurritme sterk verminderd is, met name door een verhoogde rusttemperatuur. De spontane thuiskooi-activiteit was enigszins onderdrukt.

In voorgaande experimenten bleek dat de gedragsmatige en fysiologische veranderingen na sociale stress sterk kunnen variëren tussen individuen. Bij sommige ratten had conflictverlies sterke en langdurige effecten op gedrag en temperatuur terwijl het bij anderen nauwelijks gevolgen had. Deze individuele variatie zou voor een deel het gevolg kunnen zijn van verschillen in de gevoeligheid voor stressoren. Verschillen in gevoeligheid voor stress en stress-gerelateerde pathologieën kunnen bijvoorbeeld te maken hebben met genetische factoren of met invloeden tijdens de vroege ontwikkeling. In hoofdstuk 6 werden de lange termijn gevolgen van sociaal conflictverlies onderzocht bij 2 ratte-lijnen met een genetisch bepaald verschil in de reactie op stressoren: de *Roman high-* en *low-avoidance* ratten. De high-avoidance ratten vertonen een actief reactiepatroon op stressoren terwijl de low-avoidance ratten een passieve strategie hanteren. Ondanks de sterke verschillen in het acute neuroendocrine en gedragsmatige reactiepatroon, verschilden de twee ratte-lijnen niet in de lange termijn gevolgen van sociaal verlies. Beide ratte-lijnen lieten in dezelfde mate de al eerder beschreven veranderingen zien in gedrag en ritmiek. In deze studie had de genetische achtergrond van de dieren dus geen duidelijke invloed op de gevolgen van stress.

Hoofdstuk 7 is gewijd aan de vraag of de sociaal verlies-geïnduceerde veranderingen in gedrag en dagelijkse ritmiek gerelateerd zijn aan veranderingen in het functioneren van de inwendige pacemaker. In een serie experimenten werd het effect van conflictverlies op circadiane ritmiek bestudeerd onder constante omstandigheden. De ratten werden gehuisvest in een kamer met een constante lage lichtintensiteit en constante temperatuur zodat de door de pacemaker gestuurde ritmiek niet werd beïnvloed of gemaskeerd door externe factoren. Onder deze zogenaamde "vrijloop" omstandigheden werden metingen verricht aan de endogene ritmes van lichaamstemperatuur en activiteit. De resultaten lieten zien dat de klok niet wordt beïnvloed door sociaal conflictverlies. De eigenschappen van ritmiek die bepaald

worden door, en karak-  
de fase, werden ni-  
veranderingen in de  
niet veroorzaakt door  
hetzelfde maar deze v-  
of het lichaam.

In alle voorgaande  
tijdens de actieve fase  
het circadiane systeem  
gevoeligst is geduren-  
hoofdstuk 8 blootgestel-  
ratten gehuisvest onder  
resultaten lieten zien  
verschuivingen van he-  
de periode teweeg bra-

Samenvattend k-  
activiteit en tempera-  
veranderingen in gedr-  
de endogene circadiane  
aanhoudende verande-  
parameters, de inwende-  
De klok "tikt" ook o-  
ondersteunen niet de h-  
gerelateerde pathologi-  
inwendige circadiane k-



worden door, en karakteristiek zijn voor, de endogene pacemaker, zoals de periode en de fase, werden niet veranderd door het conflictverlies. De stress-geïnduceerde veranderingen in de vorm en amplitude van temperatuur en activiteitsritmiek worden niet veroorzaakt door een verstoord functioneren van de klok. De *output* van de klok is hetzelfde maar deze wordt deels gemaskeerd door veranderingen elders in de hersenen of het lichaam.

In alle voorgaande experimenten werden de ratten blootgesteld aan sociale stress tijdens de actieve fase. Op grond van de literatuur zou men kunnen veronderstellen dat het circadiane systeem, althans bij nachtactieve diersoorten, voor veel stimuli het gevoeligst is gedurende de circadiane rustfase. Om deze reden werden de ratten in hoofdstuk 8 blootgesteld aan conflictverlies tijdens de rustfase. Wederom werden de ratten gehuisvest onder constante omstandigheden, vrij van externe invloeden. De resultaten lieten zien dat ook een conflict tijdens de rustfase niet resulteerde in verschuivingen van het endogeen gestuurde temperatuurritme, noch veranderingen in de periode teweeg bracht.

Samenvattend kan gesteld worden dat stress-geïnduceerde veranderingen in activiteit en temperatuur, alsmede de in eerdere experimenten waargenomen veranderingen in gedrag en fysiologie, niet veroorzaakt worden door verstoringen van de endogene circadiane pacemaker. Sociaal conflictverlies kan sterke en soms lang aanhoudende veranderingen teweeg brengen in talloze fysiologische en gedragsmatige parameters, de inwendige klok lijkt echter resistent te zijn tegen deze ernstige stressor. De klok "tikt" ook onder condities van sociale stress gewoon door. De resultaten ondersteunen niet de hypothese dat stemmingstoornissen als depressie of andere stress-gerelateerde pathologieën worden veroorzaakt door een verstoord functioneren van de inwendige circadiane klok.

De stress respons is een functionele reactie van het lichaam op bedreigende prikkels uit de omgeving. Deze reactie stelt mens of dier in staat om adequaat op dergelijke prikkels te reageren en goed te functioneren in een voortdurend veranderende omgeving. De stress respons begint met de verwerking van zintuiglijke informatie en de evaluatie van externe prikkels. Wanneer in de hersenen stimuli worden geïnterpreteerd als bedreigend en mogelijk schadelijk, volgt een complexe cascade van neuroendocriene en fysiologische veranderingen die het mogelijk maakt de situatie het hoofd te bieden. Soms, echter, zijn er situaties waarin de stressor niet kan worden vermeden of beheerst. In dergelijke situaties is de lichamelijke stress respons ontoereikend en kan deze op den duur zelfs nadelig zijn. Stressvolle en traumatische gebeurtenissen worden verondersteld een rol te spelen bij tal van ziektes waaronder stemmingsstoornissen als depressie.

Vaak worden stress-gerelateerde pathologieën gekenmerkt door verstoringen van het slaap-waak ritme en andere ritmische processen. De dagelijkse of circadiane ritmiek in gedrag en fysiologie, inclusief slaap, staat onder controle van een inwendige "klok" of "pacemaker" in de hersenen. Men zou kunnen veronderstellen dat stress resulteert in verstoringen van de inwendige klok en daarmee veranderingen teweeg brengt in ritmische processen. Daar vrijwel alle processen in het lichaam in meer of mindere mate door de inwendige klok worden beïnvloed kan een verstoring van deze pacemaker en de regulatie van ritmiek uiteindelijk gevolgen hebben voor de gezondheid. Er zijn hypothesen dat, in het meest extreme geval, veranderingen in het functioneren van de klok zouden kunnen leiden tot pathologische toestanden als depressie. Een verstoord functioneren van de inwendige klok zou in dat geval dus niet alleen de oorzaak zijn van veranderingen in slaap en ritmiek maar tevens de oorzaak van de depressieve stemming. Directe evidentie voor deze hypothese is echter nauwelijks aanwezig. Veranderingen in slaap en dagelijkse ritmiek wijzen niet noodzakelijkerwijs op veranderingen in het functioneren van de inwendige klok. Bovendien, wanneer het functioneren van de klok verstoord zou zijn, moet vervolgens worden aangetoond dat dit een causale rol speelt in het ontstaan van de depressieve stemming. Betrouwbare informatie over het functioneren van de inwendige pacemaker kan alleen worden verkregen met studies onder constante omstandigheden wanneer de intrinsieke eigenschappen van de klok niet worden gemaskeerd door directe omgevingsinvloeden zoals licht.

Dit proefschrift beschrijft een studie naar de gedragsmatige en chronobiologische gevolgen van sociale stress bij ratten. Studies aan sociale interacties bij ratten en andere knaagdieren zijn een belangrijke bron van kennis aangaande de mechanismen van stress en stress-gerelateerde pathologieën. De experimenten in dit project vloeiden voort uit eerdere bevindingen die suggereren dat het verlies van een sociaal conflict van een dominante soortgenoot langdurige gedragsveranderingen kan induceren welke enige overeenkomst vertonen met menselijke depressie. Het doel van het project was om na te gaan of 1) het verlies van een sociaal conflict resulteert in depressie-achtige veranderingen in gedrag en dagelijkse ritmiek, en 2) of dergelijke veranderingen het gevolg zijn van verstoringen van de inwendige klok. In alle experimenten werden de ratten blootgesteld aan sociale stress door ze gedurende een uur in de kooi te plaatsen van een agressieve en dominante soortgenoot. De experimentele ratten reageerden

veelal met vluchten, i...  
werden de dieren terug...  
volgende weken de ge...  
gemeten.

Hoofdstuk 2 be...  
eenmalig conflictverlies...  
het conflict onderworpe...  
test waarin de locom...  
worden geregistreerd...  
activiteit die pas na tw...  
dergelijke test wordt...  
toestand. Om de relati...  
humane depressie te...  
onderworpen aan een...  
depressieve patiënten...  
bleek de aktivitetsco...  
genormaliseerd met sl...  
geïnduceerde gedragsv...

In hoofdstuk 3 wo...  
gedragsmatige effecte...  
experimenten de effect...  
conflictverlies. De ree...  
het dier nieuwe omgev...  
een onderdrukking va...  
agressieve soortgenoot...  
soortgenoten tot een v...  
na het conflictverlies d...  
van het lichaamsgew...  
versterking van de effe...  
verder af na een twee...  
activiteit werd na her...  
gedrag in gelijke mate...

Hoofdstuk 4 be...  
slaap is weliswaar nog...  
een normaal functione...  
slaap, al dan niet direc...  
verklaring kunnen zijn...  
de gedragsverandering...  
hand van de hersenact...  
effect te zien. Gedure...  
door een sterke toena...  
wave activity is een ir...  
dus dat ratten na een...  
leiden tot een sterk ve...  
en bedreigende soortg...